

Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления

В.А. Цырлин, Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

Цырлин В.А. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий» (ФГУ ФЦСКЭ); Кузьменко Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГУ ФЦСКЭ; Плисс М.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГУ ФЦСКЭ.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», отдел экспериментальной физиологии и фармакологии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (812) 702-37-33 (Цырлин Виталий Александрович).

Резюме

В экспериментах на лабораторных крысах — самцах линии Wistar — показано, что у крыс с интактным барорецепторным рефлексом после наложения зажима на левую почечную артерию артериальная гипертензия развилась менее, чем у половины животных. Выявлена обратная корреляция между степенью повышения артериального давления и исходной величиной барорецепторного рефлекса. У крыс с предварительно нарушенным барорецепторным рефлексом вазоренальная артериальная гипертензия развилась у всех животных. Высказывается предположение, что интактный барорецепторный рефлекс препятствует развитию артериальной гипертензии, и этот факт противоречит утверждению о том, что барорецепторный рефлекс не принимает участия в долговременной регуляции артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, барорецепторный рефлекс, регуляция артериального давления.

Baroreceptor reflex role in blood pressure long-term regulation

V.A. Tsyrlin, N.V. Kuzmenko, M.G. Pliss

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7 (812) 702-37-33 (Tsyrlin Vitaly, MD, PhD, Deputy Director of Scientific Work, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Less than 50 % Wistar male rats with intact baroreceptor reflex developed arterial hypertension 8 weeks after renal artery clipping in the model «two kidneys — one clip». Blood pressure level negatively correlated with initial magnitude of the baroreceptor reflex. At the same time all rats (100 %) with the damaged baroreceptor reflex developed hypertension after renal artery clipping. Thus, we conclude that baroreceptor reflex counteracts the development of vasorenal hypertension and it can take part in blood pressure long-term regulation.

Key words: hypertension, baroreceptor reflex, blood pressure regulation.

Статья поступила в редакцию: 03.10.09. и принята к печати: 29.10.09.

Введение

Согласно мнению, высказанному за последние годы некоторыми исследователями [1–4], ни симпатическая нервная система, ни артериальный барорецепторный рефлекс не принимают участия в долговременной регуляции артериального давления и нарушение их функции не может способствовать длительной гипертензии. Это мнение сформировалось, несмотря на то, что, по результатам более ранних экспериментов [5], денервация основных рецепторных зон сердечно-сосудистой системы приводит к значительному и стойкому повышению артериального давления. Гипертензия, возникающая

после денервации синоаортальных барорецепторов, известна под названием «нейрогенной». Наличие нейрогенной гипертензии рассматривалось и продолжает рассматриваться многими авторами как один из основных аргументов в пользу участия барорецепторов симпатической нервной системы в поддержании уровня артериального давления [5]. Таким образом, в настоящее время среди исследователей нет единого мнения о том, имеет ли артериальный барорецепторный рефлекс значение в долговременной регуляции артериального давления.

Цель исследования

Целью данного исследования явилось изучение роли барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления и оценка его важности как фактора, противодействующего развитию артериальной гипертензии. В работе были изучены изменения величины барорецепторного рефлекса при развитии у животных артериальной гипертензии, связь исходной величины барорецепторного рефлекса с величиной артериального давления и влияние предварительного разрушения барорецепторных рефлексов на развитие артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Работа была проведена на лабораторных крысах — самцах линии Wistar ($n = 82$) массой 200–250 г. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде.

Артериальная (реноваскулярная) гипертензия наблюдалась у крыс в эксперименте на модели «две почки — один зажим». Операция производилась по стандартной методике: на левую почечную артерию накладывался зажим, уменьшающий просвет почечной артерии до 0,3 мм в диаметре. В одной серии наблюдений (32 крысы) сужение почечной артерии осуществлялось крысам с интактным барорецепторным рефлексом, в другой (9 животных) — через неделю после денервации аортальной и сино-каротидной рефлексогенных зон, которая производилась по стандартному способу [6–7]. В контрольных наблюдениях (32 крысы) проводилась та же операция по выделению почечных артерий или денервации основных рефлексогенных зон сердечно-сосудистой системы, но зажим на почечную артерию не накладывался.

В отдельной серии опытов (9 животных) крысам перед наложением зажима на почечную артерию в яремную вену был имплантирован катетер, затем катетер из полиэтилена высокого давления диаметром 0,5–0,6 мм, заполненный раствором гепарина (Гедеон Рихтер) в концентрации 500 МЕ/мл, был имплантирован в аорту (через бедренную артерию). Дистальный конец катетеров проводился под кожей и выводился наружу между ушами животного. Прямая регистрация среднего артериального давления и межсистолического интервала проводилась с использованием автоматической установки [8]. Сигнал с тензометрического датчика артериального давления после усиления поступал через 10-разрядный аналого-цифровой преобразователь в IBM — совместимый компьютер для математической обработки по программе, позволяющей определять среднее за цикл артериальное давление с точностью до 1,5 мм рт. ст. и вычислять межсистолический интервал в диапазоне изменений от 100 до 360 мс с погрешностью менее 2 мс [8].

По ходу прямых измерений артериального давления и межсистолического интервала всем крысам проводилось тестирование кардиоинотропного компонента артериального барорецепторного рефлекса при регистрации изменений межсистолического интервала при однократном внутривенном введении мезатона в дозе 0,03–0,1 мг/кг,

вызывающем кратковременное повышение артериального давления на 30–50 мм рт. ст. Величину барорефлекса измеряли в области, соответствующей линейному участку кривой, отражающей изменения межсистолического интервала при искусственном повышении артериального давления [6, 9]. Вычисление величины барорецепторного рефлекса как коэффициента линейной регрессии (представляющий собой тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс) между скоростями изменения межсистолического интервала и подъема артериального давления осуществлялось исходя из скорости изменения этих показателей.

Оценку артериального давления у бодрствующих животных проводили каждую неделю в течение двух месяцев с использованием прибора для неинвазивного измерения систолического артериального давления (ADInstruments Pty Ltd, Австралия), включающего ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжету. Для анализа полученных данных была использована программа Chart.

Через два месяца после наложения зажима на почечную артерию все крысы (кроме тех, у которых катетеры были введены до моделирования гипертензии) были оперированы повторно, для прямого измерения артериального давления и тестирования барорецепторного рефлекса животным были имплантированы катетеры в аорту и яремную вену.

Результаты

Исходное артериальное давление, измеренное инвазивным способом, в целом по всей группе опытных крыс с интактными механорецепторными зонами составило $117,2 \pm 4,1$ мм рт. ст. При измерении неинвазивным способом исходное систолическое артериальное давление составляло $126,1 \pm 5,2$ мм рт. ст. Исходный межсистолический интервал у крыс соответствовал $158 \pm 11,4$ мс, барорецепторный рефлекс — $1,2 \pm 0,29$ мс/мм рт. ст.

Только у 14 крыс (из тридцати двух, взятых в эксперимент) с интактными механорецепторными зонами через 2 недели после наложения зажима на почечную артерию артериальное давление начинало повышаться и стабильно оставалось повышенным в течение всего периода наблюдения. Таким образом, к концу наблюдения только у 42 % опытных животных систолическое артериальное давление составляло $168 \pm 13,1$ мм рт. ст. при неинвазивном способе измерения и $164,2 \pm 13,2$ мм рт. ст. — при инвазивном, межсистолический интервал (средний по всей группе) составлял $170,3 \pm 8,0$ мс. При этом обнаружилась определенная закономерность. В группе животных с развившейся вазоренальной артериальной гипертензией у крыс с исходным барорецепторным рефлексом ниже 1,2 мс/мм рт. ст. через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию систолическое артериальное давление составило $197,7 \pm 22,9$ мм рт. ст., а среднее — $168,8 \pm 13,3$ мм рт. ст. (табл. 1). У крыс с исходным барорецепторным рефлексом выше 1,2 мс/мм рт. ст. к третьей недели наблюдения систолическое артериальное давление достигало $171,8 \pm 18,1$ мм рт. ст., в дальнейшем отмечалось его незначительное снижение.

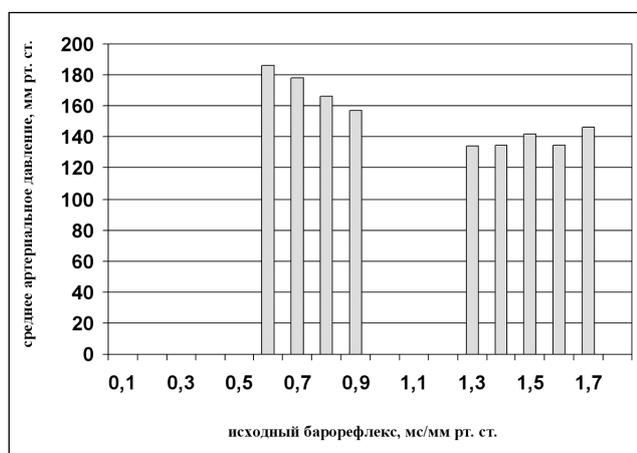
ВЕЛИЧИНА СРЕДНЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МЕЖСИСТОЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА ЧЕРЕЗ 8 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЗАЖИМА НА ПОЧЕЧНУЮ АРТЕРИЮ У КРЫС С РАЗВИВШЕЙСЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Параметры	Исходные	Через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию
Крысы с исходным барорефлексом ниже 1,2 мс/мм рт. ст.		
Артериальное давление (мм рт. ст.)	117,9 ± 4,1	168 ± 13,3 *
Межсистольный интервал (мс)	154,1 ± 10,9	169,8 ± 11,3
Барорецепторный рефлекс (мс/мм рт. ст.)	0,87 ± 0,09	0,39 ± 0,08 *
Крысы с исходным барорефлексом выше 1,2 мс/мм рт. ст.		
Артериальное давление (мм рт. ст.)	116,79 ± 4,2	143,8 ± 12,8 *
Межсистольный интервал (мс)	162,6 ± 11,2	170,7 ± 5,4
Барорецепторный рефлекс (мс/мм рт. ст.)	1,46 ± 0,11	0,61 ± 0,23 *

Примечание: * — $p < 0,05$

Через 8 недель наблюдения систолическое артериальное давление у этих крыс составило $163,7 \pm 16,7$ мм рт. ст., а среднее — $143,8 \pm 12,8$ мм рт. ст. (табл. 1). Таким образом, у крыс с высокой исходной величиной барорефлекса артериальное давление повышалось в меньшей степени, чем у крыс со сравнительно низким исходным барорецепторным рефлексом (рис. 1).

Рисунок 1. Уровень артериального давления у крыс с различной величиной исходного барорецепторного рефлекса через 8 недель после постановки зажима на левую почечную артерию



Средняя величина артериального барорецепторного рефлекса у крыс с развившейся артериальной гипертензией через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию составила $0,57 \pm 0,17$ мс/мм рт. ст. Степень подавления барорефлекса была одинаковой у всех животных (в пределах 55–58 %) (табл. 1).

У бодрствующих крыс через 7 дней после денервации основных механорецепторных зон сердечно-сосудистой системы артериальное давление достоверно не отличалось от величин артериального давления, регистрируемого до деафферентации механорецепторных зон. Однако уже через 1 неделю после наложения зажима на почечную артерию у всех животных систолическое артериальное давление повышалось в среднем до $162,1 \pm 22,0$ мм рт. ст. и стойко держалось все время наблюдения.

У всех ложнопериорированных крыс через 8 недель после проведения хирургического вмешательства регистрируемые гемодинамические параметры не отличались от исходных.

Обсуждение

Впервые McCubbin et al. (1956) показали, что при артериальной гипертензии почечного генеза нарушается функция барорецепторного рефлекса. В дальнейшем было обнаружено [11–12], что барорецепторный контроль артериального давления при артериальной гипертензии почечного генеза угнетен и это угнетение такое же, как и при гипертонической болезни. Снижение функции барорецепторного рефлекса при гипертензии зависит от разных причин. Хотя электрическая активность одиночных барорецепторных волокон каротидного синуса изменена при почечной гипертензии [13], вероятно, вследствие изменения самих механорецепторов [14], основное значение имеет торможение барорецепторного рефлекса центрального генеза [6, 15]. Активация ренин-ангиотензиновой системы, возникающая при ишемии почки, приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Известно, что, помимо прямого вазоконстрикторного действия на стенку сосуда, ангиотензин II активирует нейроны мозгового ствола и промежуточного мозга, ориентированные на нейроны ядра солитарного тракта [16–18], где локализованы вторичные афферентные нейроны барорецепторной рефлекторной дуги. Возможно, этот механизм и обеспечивает супрабульбарный контроль дуги барорецепторного рефлекса, приводящий к его угнетению.

Как показали наши наблюдения, у крыс с развившейся вазоренальной артериальной гипертензией исходная величина барорецепторного рефлекса обратно коррелирует с величиной артериального давления через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию. Сам по себе этот факт не говорит о причинно-следственной связи между функцией барорефлекса и возможностью развития артериальной гипертензии. Однако обнаруженная в настоящем исследовании связь между отсутствием барорефлекса и обязательным повышением артериального давления после наложения зажима на почечную артерию позволяет говорить о такой связи.

Исследования последних лет [1–2, 5] показали, что хроническая денервация артериальных барорецепторов не приводит к стойкому подъему артериального давления. Наши наблюдения подтверждают, что через 7 дней после денервации каротидных синусов и деафферентации дуги аорты величина артериального давления не отличается от нормальных значений. Именно эти наблюдения и позволили А.С. Guyton и его сотрудникам [1–4] свести роль барорецепторных рефлексов к выполнению только буферной функции, направленной на минимизацию отклонений артериального давления от фонового уровня. Возникает естественный вопрос: почему вскоре после деафферентации синокаротидно-аортальной зоны артериальное давление нормализуется? Одной из вероятных причин может являться следующее. Известно [6], что механорецепторы сердечно-сосудистой системы локализованы не только в области каротидных синусов и дуги аорты, но и в миокарде, и в крупных артериальных сосудах (латентные механорецепторы). Весьма вероятно, что после денервации основных барорецепторных рефлексогенных зон именно латентные механорецепторы начинают функционировать более активно. Доказательством этого предположения являются полученные ранее данные о том [6], что через несколько дней после денервации сино-каротидно-аортальных зон барорецепторные рефлексы восстанавливаются, хотя эти зоны и остаются денервированными.

Результаты наших экспериментов позволяют сделать заключение о том, что барорецепторный рефлекс принимает участие в долговременной регуляции артериального давления и его деструкция способствует развитию артериальной гипертензии.

Литература

1. Cowley A.W. Letter to the editor comment baroreceptor denervation hypertension? // *Circ. Res.* — 1981. — Vol. 48. — P. 587–589.
2. Cowley A.W., Liard J.F., Guyton A.C. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs // *Circ. Res.* — 1973. — Vol. 32, № 5. — P. 564–576.
3. Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W. et al. Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension // *Ann. Biomed. Eng.* — 1972. — Vol. 1, № 2. — P. 254–281.
4. Guyton A.C. Dominant role of the kidneys and accessory role of whole-body autoregulation in the pathogenesis of hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2, № 7. — P. 575–585.
5. Еремеев В.С., Цырлин В.А. Нейрогенная гипертензия: история и современное состояние проблемы // *Артериальная гипертензия.* — 1995. — Т. 1. — С. 50–56.
6. Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А. Барорецепторные рефлексы. — Л.: Наука, 1988. — 140 с.
7. Цырлин В.А. Организация и супрабульбарный контроль дуги барорецепторного рефлекса // *Успехи физиол. наук.* — 1986. — Т. 17, № 4. — С. 24–37.
8. Гавриков К.Е. Автоматическая система для регистрации и анализа артериального давления и периода сердечных сокращений у бодрствующих животных // *Физиол. журн. СССР.* — 1991. — Т. 77. — С. 102–105.
9. Smyth H.S., Sleight P.S., Pickering G.W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man // *Circul. Res.* — 1969. — Vol. 24. — P. 109–121.
10. McCubbin J.W., Green J.H., Page J.H. Baroreceptor function in chronic renal hypertension // *Circ. Res.* — 1956. — Vol. 4. — P. 205–210.
11. Edmunds M.E., Russel G.I., Burton P.R., Swales J.D. Baroreceptor-heart rate reflex function before and after surgical reversal of two-kidney, one clip hypertension in the rat // *Circ. Res.* — 1990. — Vol. 66, № 6. — P. 1673–1680.
12. Guo G.B., Thames M.D. Abnormal baroreflex control in renal hypertension is due to abnormal baroreceptors // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245, № 3. — P. H420–H428.
13. Mancica G., Ferrari A., Leontelli G. et al. Carotid sinus baroreceptor control of arterial pressure in renovascular hypertensive subjects // *Hypertens.* — 1982. — Vol. 4, № 1. — P. 47–50.
14. Sleight P., Robinson J.L., Brooks D.E., Rees P.M. Characteristics of single carotid sinus baroreceptor fibers and whole nerve activity in the normotensive and the renal hypertensive dog // *Circ. Res.* — 1977. — Vol. 41, № 6. — P. 750–758.
15. Ricksten S.E., Thoren P. Reflex control of sympathetic nerve activity and heart rate from arterial baroreceptors in conscious spontaneously hypertensive rats // *Clin. Sci. (Lond.)* — 1981. — Vol. 61 (suppl. 1). — P. 169s–172s.
16. Rodrigues M.C., Campagnole-Santos M.J., Machado R.P. et al. Evidence for a role of AT (2) receptors at the CVLM in the cardiovascular changes induced by low-intensity physical activity in renovascular hypertensive rats // *Peptides.* — 2007. — Vol. 28, № 7. — P. 1375–1382.
17. Allen A.M., MacGregor D.P., McKinley M.J., Mendelsohn F.A. Angiotensin II receptors in the human brain // *Regul. Pept.* — 1999. — Vol. 79, № 1. — P. 1–7.
18. Dampney R.A., Fontes M.A., Hirooka Y. et al. Role of angiotensin II receptors in the regulation of vasomotor neurons in the ventrolateral medulla // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2002. — Vol. 29, № 5–6. — P. 467–472.